

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amlodipin Essential Pharmaceuticals 1 mg/ml oraalisuspensio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 1 mg amlodipiinia amlodipiinibesilaattina.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraalisuspensio.
Väritön, kirkas tai hiukan samea suspensio.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kohonnut verenpaine
Krooninen, stabiili angina pectoris
Angiospastinen (Prinzmetalini) angiina

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Sekä kohonneen verenpaineen että angina pectoriksen hoidossa tavallinen aloitusannos on 5 mg (5 ml) Amlodipin Essential Pharmaceuticals -valmistetta kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa enintään 10 mg:aan (10 ml:aan) potilaan yksilöllisen vasteen mukaan.

Verenpainepotilaille Amlodipin Essential Pharmaceuticals -valmistetta on käytetty samanaikaisesti tiatsididiureetin, alfasalpaajan, beetasalpaajan tai angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjän kanssa. Angina pectoriksen hoidossa Amlodipin Essential Pharmaceuticals -valmistetta voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muiden angina pectorista lievittävien lääkevalmisteiden kanssa potilaille, joilla on nitraattihoidosta ja/tai riittävästä beetasalpaajahoidosta huolimatta oirehtiva angina pectoris.

Amlodipin Essential Pharmaceuticals -annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti tiatsididiureettien, beetasalpaajien tai ACE:n estäjien kanssa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäät potilaat sietävät samansuuruisia Amlodipin Essential Pharmaceuticals -annoksia yhtä hyvin kuin nuoremmat potilaat. Iäkkäille potilaille suositellaan normaalia annostusta, mutta varovaisuutta on noudatettava annostusta suurennettaessa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annossuosituksia ei ole vahvistettu potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Sen vuoksi annos on valittava huolellisesti ja hoito on aloitettava annostusasteikon pienemmästä päästä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Amlodipin Essential Pharmaceuticals -valmisteen anto on aloitettava pienimmällä annoksella ja annosta suurennettava hitaasti potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta ja siksi suositellaan normaaliannostusta. Amlodipiini ei dialysoitu.

Pediatriset potilaat

6–17-vuotiaat lapset ja nuoret, joilla on kohonnut verenpaine

Suun kautta annettava suositeltu aloitusannos kohonneen verenpaineen hoitoon 6–17-vuotiaille lapsipotilaille on 2,5 mg (2,5 ml) kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 5 mg:aan (5 ml:aan) kerran vuorokaudessa, jos verenpaineen hoitotavoitetta ei saavuteta 4 viikon kuluessa. Yli 5 mg:n (5 ml:n) vuorokausiannoksia ei ole tutkittu lapsipotilaiden hoidossa (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 6-vuotiaat lapset

Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta annettava suspensio.

Ravista suspensiota pullossa kevyesti viisi kertaa ja käännä sitten pullo ylösalaisin. Tarkista, että pohjasta näkyy läpi. Pullon pohjassa ei saa näkyä sakkaa tai paakkuuntunutta sakkaa. Valmistesta saadaan suspensio 10 sekunnin kuluessa. Tämä toimenpide on toistettava joka kerta, kun valmis valmiste otetaan käyttöön.

4.3 Vasta-aiheet

Amlodipiiniä ei saa antaa potilaalle,

- joka on yliherkkä dihydropyridiini johdoksille, amlodipiinille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jolla on vaikea hypotensio
- jolla on sokki (mukaan lukien sydänperäinen sokki)
- jolla on sydämen vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- jolla on akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

Potilaat, joilla on sydämen vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on sydämen vajaatoiminta. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III tai IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa amlodipiinilla hoidetussa ryhmässä raportoitiin ilmenneen keuhkoedeemaa useammin kuin lumelääker ryhmässä (ks. kohta 5.1).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kalsiumkanavan salpaajia amlodipiini mukaan lukien kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille, koska ne saattavat lisätä kardiovaskulaaritahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin puoliintumisaika pidentyy ja kokonaisaltistus (AUC) kohoaa potilailla, joilla maksan toiminta on heikentynyt. Annossuosituksia ei ole määritetty. Sen vuoksi amlodipiinin aloitusannos on valittava annostusasteikon pienemmästä päästä ja varovaisuutta on noudatettava sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille hidasan annoksen suurentaminen ja huolellinen seuranta voivat olla tarpeen.

Läkkäät potilaat

Läkkäille potilaille lääkeannosta suurennettaessa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Amlodipiiniä voidaan antaa tavanomaisina annoksina. Amlodipiinipitoisuuden muutokset plasmassa eivät riipu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta. Amlodipiini ei dialysoidu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset amlodipiiniin

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsoliryhmän sienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa voi aiheuttaa merkittävää amlodipiinialtistuksen suurenemista, minkä seurauksena hypotension riski kasvaa. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliininen vaikutus saattaa olla voimakkaampi läkkäillä potilailla. Näin ollen potilaan kliininen seuranta ja annoksen muuttaminen voivat olla tarpeen.

CYP3A4:n induktorit: Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

Amlodipiinin antoa samanaikaisesti greipin tai greippimehun kanssa ei suositella, sillä joillakin potilailla amlodipiinin biologinen hyötyosuus voi kasvaa, mikä johtaa verenpainetta laskevien vaikutusten voimistumiseen.

Dantroleeni (infusio): Eläimiä hoidettaessa on havaittu kuolemaan johtaneita kammioväriä ja kardiovaskulaarisia kollapseja hyperkalemiaan liittyneinä, kun eläimille annettiin verapamiilia ja dantroleenia laskimoon. Hyperkalemian vaaran vuoksi kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista antoa on syytä välttää hoidettaessa potilaita, jotka ovat alttiita malignille hypertermialle, ja malignin hypertermian hoitoon.

Amlodipiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Amlodipiini lisää muiden verenpainetta alentavien lääkkeiden vaikutusta.

Takrolimuusi: Veren takrolimuusipitoisuuden kohoamisen riski on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa, mutta tämän yhteisvaikutuksen farmakokineettistä mekanismia ei täysin tunneta. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiiniä annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

Siklosporiini: Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0 % – 40 %). Amlodipiiniä käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen tarkkailua on harkittava ja siklosporiiniannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Simvastatiini: Amlodipiinin (10 mg / 10 ml toistuvasti) ja simvastatiinin (80 mg) samanaikaisen annon yhteydessä simvastatiinialtistus kasvoi 77 % pelkän simvastatiinin antoon verrattuna. Amlodipiiniä käyttävien potilaiden simvastatiiniannos saa olla enintään 20 mg vuorokaudessa.

Kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa amlodipiini ei vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amlodipiinin käytön turvallisuutta raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin lisääntymistoksisuutta suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3).

Amlodipiinin käyttöä raskausaikana suositellaan vain, jos turvallisempaa hoitovaihtoehtoa ei ole tai jos sairaus itsessään aiheuttaa suuremman riskin äidille ja sikiölle.

Imetys

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvartiiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu siittiöiden pään palautuvia biokemiallisia muutoksia. Amlodipiinin mahdollista hedelmällisyyteen kohdistuvaa vaikutusta koskevat kliiniset tiedot ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amlodipin Essential Pharmaceuticals -valmisteella on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos amlodipiinia käyttävällä potilaalla ilmenee heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä tai pahoinvointia, hänen reaktiokykynsä saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta on noudatettava erityisesti hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia hoidon aikana ovat uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky, sydämentykytykset, punoitus, vatsakipu, pahoinvointi, nilkkojen turvotus, turvotus ja väsymys.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu ja raportoitu amlodipiinihoidon aikana. Yleisyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Leukopenia, trombositopenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin harvinainen	Allergiset reaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Masennus, mielialan muutokset (mukaan lukien ahdistuneisuus), unettomuus
	Harvinainen	Sekavuus
Hermosto	Yleinen	Uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (varsinkin hoidon alussa)

	Melko harvinainen	Vapina, makuuainin muutokset, pyörtyminen, hypestesia, parestesia
	Hyvin harvinainen	Lisääntynyt lihasjännitys, perifeerinen neuropatia
Silmät	Yleinen	Näköhäiriöt (mukaan lukien diplopia)
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Yleinen	Sydämentykytys
	Melko harvinainen	Rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)
	Hyvin harvinainen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Punoitus
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Verisuonitulehdus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus
	Melko harvinainen	Yskä, nuha
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, pahoinvointi, dyspepsia, suolentoiminnan muutokset (mukaan lukien ripuli ja ummetus)
	Melko harvinainen	Oksentelu, suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Haimatulehdus, gastriitti, ienhyperplasia
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksatulehdus, keltaisuus, kohonnut maksaentsyymiarvot*
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Alopesia, purppura, ihon värimuutos, lisääntynyt hikoilu, kutina, ihottuma, eksanteema, nokkosihottuma
	Hyvin harvinainen	Angioedeema, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, Quincken edeema, valoyliherkkyys
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nilkkojen turvotus, lihaskramppit
	Melko harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Virtsaamishäiriöt, nokturia, tihentynyt virtsaamistarve
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Impotenssi, gynekomastia
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Turvotukset
	Yleinen	Väsymys, voimattomuus
	Melko harvinainen	Rintakipu, kipu, huonovointisuus
Tutkimukset	Melko harvinainen	Painonnousu, painonlasku

* viittaa useimmiten kolestaasiin

Poikkeuksellisia tapauksina on ilmoitettu ekstrapyramidaalioireyhtymää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kokemusta tahallisesta yliannostuksesta on vähän.

Oireet

Käytettävissä olevan tiedon mukaan suuri yliannos saattaa aiheuttaa voimakkaan perifeerisen vasodilataation ja mahdollisesti reflektorisen takykardian. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu voimakasta ja todennäköisesti pitkittynyttä verenpaineen laskua, josta on voinut seurata jopa kuolemaan johtava sokki.

Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta johtuvaa kliinisesti merkitsevää hypotensiota hoidetaan tukemalla aktiivisesti sydäntä ja verenkiertoa, muun muassa seuraamalla tiiviisti sydämen ja hengityksen toimintaa, kohottamalla raajat ja tarkkailemalla kiertävän veren ja erityyseen virtsan määrää.

Vasokonstriktorista voi olla hyötyä verisuonten tonuksen ja verenpaineen normalisoinnissa edellyttäen, ettei sen käyttö ole vasta-aiheista. Kalsiumglukonaatin anto laskimoon voi auttaa kumoamaan kalsiumkanavan salpauksen vaikutukset.

Joissakin tapauksissa mahahuuhdeltu voi auttaa. Amlodipiinin imeytyminen väheni, kun terveille vapaaehtoisille tutkimushenkilöille annettiin aktiivihäilyä kahden tunnin kuluessa 10 mg:n (10 ml:n) amlodipiiniannoksen jälkeen.

Koska amlodipiini sitoutuu hyvin suuressa määrin proteiineihin, dialysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kalsiumkanavan salpaajat, pääasiassa verisuonistoon vaikuttavat selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C08CA01

Amlodipiini on dihydropyridiinin ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä (hitaan kanavan sulkija tai kalsiumionin salpaaja) ja se estää solukalvon läpi tapahtuvaa kalsiumionien sisäänvirtausta sydämen ja verisuonten sileään lihakseen.

Vaikutusmekanismi

Amlodipiinin verenpainetta alentava vaikutusmekanismi perustuu sen suoraan verisuonten sileää lihasta relaxoivaan vaikutukseen. Tarkkaa vaikutusmekanismia, jolla amlodipiini lievittää angina pectoriksen oireita, ei ole täysin selvitetty. Amlodipiini vähentää kuitenkin iskeemistä kokonaisuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

- 1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja, mikä vähentää ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen rytmi pysyy vakaana, tämä sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiankulutusta ja hapentarvetta.
- 2) Amlodipiini laajentaa todennäköisesti myös suuria ja pieniä sepelvaltimoita, sekä normaaleilla että iskeemisillä alueilla. Dilataatio lisää sydänlihaksen hapensaantia koronaarispasmissa (Prinzmetalin angiina eli varianttiangiina).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto alentaa verenpainepotilaiden verenpainetta kliinisesti merkittävästi sekä makuulla että pystyasennossa koko 24 tunnin antovälin ajan. Koska amlodipiinin vaikutus alkaa hitaasti, se ei aiheuta akuuttia hypotensiota.

Kerran vuorokaudessa otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden raskituksen sietoaikaa ja siirtää rintakivun alkamista ja aikaa 1 mm:n ST-välin laskun ilmaantumiseen. Amlodipiini harventaa myös rintakipukohtauksia ja vähentää nitroglyseriinitablettien tarvetta.

Amlodipiinin käyttöön ei ole liittynyt haitallisia vaikutuksia aineenvaihduntaan eikä se aiheuta muutoksia plasman lipideihin, joten se sopii myös niiden potilaiden hoitoon, joilla on astma, diabetes tai kihti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Käyttö potilaille, joilla on sepelvaltimotauti

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien ehkäisyssä arvioitiin CAMELOT-tutkimuksessa (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Tutkimus oli itsenäinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 1 997 potilasta. Tavanomaisen statiini-, beetasalpaaja-, diureetti- ja asetyylisalisyylihappohoidon lisäksi 663 potilasta sai amlodipiinia 5–10 mg/vrk, 673 potilasta sai enalapriilia 10–20 mg/vrk ja 655 potilasta sai lumelääkettä 2 vuoden ajan. Taulukossa 1 on yhteenveto tärkeimmistä tehoa kuvaavista tuloksista. Tulokset osoittavat, että amlodipiinihoitoa saaneilla sepelvaltimotautipotilailla oli vähemmän angina pectoriksesta aiheutuneita sairaalahoitajaksoja ja revaskularisaatiotoimenpiteitä.

Taulukko 1. CAMELOT-tutkimuksen merkittävien kliinisten tulosten ilmaantuvuus					
<u>Sydän- ja verisuonitapahtumat, lukumäärä (%)</u>				<u>Amlodipiini vs. lumelääke</u>	
Tulokset	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 % CI)	P-arvo
<u>Ensisijainen päätapahtuma</u>					
Haitalliset sydän- ja verisuonitapahtumat	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Yksittäiset osatekijät</u>					
Sepelvaltimoiden revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Angina pectoriksesta johtuneet sairaalahoitajakset	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Ei-fataalit sydäninfarktit	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Aivohaveri tai	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15

TIA					
Sydän- ja verisuoni-kuolemat	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Kongestiivisesta sydämen vajaatoiminnasta johtuneet sairaalahoito-jaksot	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Elvytetty sydämen-pysähdys	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ei oleellinen	0,04
Uusi perifeerinen verisuonisairaus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Lyhenteet: CI = luottamusväli, TIA: ohimenevä aivojen verenkiertohäiriö.

Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta

NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyt hemodynaamiset tutkimukset ja rasituksensiedon mittaamiseen perustuvat kontrolloidut kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei amlodipiini heikennä kliinistä tilaa rasituksen sietokyvyn, vasemman kammion ejektiofraktion ja kliinisten oireiden osalta.

Digoksiini-, diureetti- ja ACE:n estäjähoitoa saaneiden NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen suunniteltu lumelääkekontrolloitu tutkimus (PRAISE) osoitti, ettei amlodipiini suurentanut kuolleisuuden riskiä eikä kuolleisuuden ja sydämen vajaatoimintaan sairastuvuuden yhdistettyä riskiä.

Amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen pitkäkestoisessa lumelääkekontrolloidussa seurantatutkimuksessa (PRAISE-2) kiinteäannoksista ACE:n estäjää, digitaalista ja diureettia saavilla potilailla, joilla oli NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoiminta ilman kliinisiä oireita tai iskeemiseen perussairauteen viittaavia objektiivisiä löydöksiä. Samassa potilaspopulaatiossa amlodipiinihoitoon liittyi keuhkoedeeman lisääntymistä.

ALLHAT-tutkimus (Treatment to Prevent Heart Attack Trial)

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempia lääkehoitoja: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohaveri (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabetes (36,1 %); HDL-kolesteroli < 35 mg/dl (11,6 %); EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointitottumus tutkimushetkellä (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % [0,90–1,07], p = 0,65). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan ilmaantuvuus (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] p < 0,001)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen

ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen: suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02], $p = 0,20$).

Pediatriset potilaat (vähintään 6-vuotiaat)

Tutkimus, johon osallistui 268 iältään 6–17-vuotiasta ja pääosin sekundaarista hypertensiota sairastavaa lasta ja jossa verrattiin 2,5 mg:n ja 5,0 mg:n amlodipiiniannoksia lumelääkkeeseen, osoitti molempien amlodipiiniannosten alentavan systolista verenpainetta merkittävästi enemmän kuin lumelääke. Kahden annoksen välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Amlodipiinin pitkäaikaisen käytön vaikutuksia kasvuun, puberteettiin ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu. Lapsuusiässä saadun amlodipiinihoidon pitkäaikaista vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden vähentämiseen aikuisiässä ei ole myöskään osoitettu.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin

Suun kautta annettuina hoitoannoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuus saavutetaan 6–12 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on arviolta 64–80 %. Jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista sitoutuu plasman proteiineihin.

Ruoan nauttiminen ei vaikuta amlodipiinin hyötyosuuteen.

Biotransformaatio/eliminaatio

Amlodipiinin plasmasta mitattu terminaalinen eliminaation puoliintumisaika on noin 35–50 tuntia, mikä mahdollistaa kerran päivässä tapahtuvan annostelun. Amlodipiini metaboloituu suurelta osin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen. Amlodipiinista kulkeutuu virtsaan 10 % kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Kliinistä tietoa amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on hyvin vähän. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on pienentynyt, mistä seuraa puoliintumisaajan pidentyminen ja kokonaisaltistuksen (AUC) suureneminen (noin 40–60 %).

Iäkkäät potilaat

Amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa kuluu iäkkäillä ja nuoremmilla potilailla yhtä kauan aikaa. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii hidastumaan, jolloin kokonaisaltistus suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kokonaisaltistuksen suureneminen ja eliminaation puoliintumisaajan piteneminen olivat tutkitulle ikäryhmälle odotetun mukaiset, kun potilailla oli kongestiivinen sydämen vajaatoiminta.

Pediatriset potilaat

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 74:lle iältään 1–17-vuotiaalle hypertensiiviselle lapselle (34 potilasta oli 6–12-vuotiaita ja 28 potilasta oli 13–17-vuotiaita), jotka saivat 1,25–20 mg amlodipiinia vuorokaudessa joko kerran tai kahdesti päivässä annettuna. 6–12-vuotiailla pojilla tyypillinen puhdistuma suun kautta annon jälkeen (CL/F) oli 22,5 l/h ja tytöillä 16,4 l/h. 13–17-vuotiailla nuorilla vastaava puhdistuma oli pojilla 27,4 l/h ja tytöillä 21,3 l/h. Yksilöiden välinen altistus vaihteli suuresti. Alle 6-vuotiaista lapsista raportoituja tietoja on vähän.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus

Rotilla ja hiirillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa havaittiin synnytyksen viivästymistä, synnytyksen pidentymistä ja poikasten eloonjäännin heikkenemistä, kun käytetyt annokset olivat noin 50-kertaiset ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen (mg/kg) nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia saaneiden rottien (urokset 64 vuorokautta ja naaraat 14 vuorokautta ennen parittelua) hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt, kun käytetyt annokset olivat enintään 10 mg amlodipiinia/kg/vrk (noin 8* kertaa ihmiselle suositeltu ihon pinta-alaan perustuva [mg/m²] enimmäisannos 10 mg). Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa uroksille annettiin amlodipiinibesilaattia 30 päivän ajan ja käytetyt annokset olivat verrannolliset ihmisten annokseen (mg/kg), todettiin follikkelia stimuloivan hormonin ja testosteronin pitoisuuden plasmassa pienentyneen samoin kuin siemennesteen tiheyden ja kypsien spermatisidien ja Sertolin solujen lukumäärän vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Rotilla ja hiirillä, jotka saivat amlodipiinia ravinnon mukana 2 vuoden ajan pitoisuuksilla, joiden laskettiin vastaavan vuorokausiannostasoja 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk, karsinogeenisuutta ei todettu. Suurin annos (hiirillä vastaava kuin ja rotilla 2-kertainen* suurimpaan suositeltuun ihon pinta-alaan perustuvaan [mg/m²] 10 mg:n hoitoannokseen nähden) oli lähellä suurinta siedettyä annosta hiirillä, mutta ei rotilla.

Mutageenisuustutkimuksissa ei ilmennyt lääkkeeseen liittyviä vaikutuksia geeneissä eikä kromosomeissa.

* perustuu potilaan painoon 50 kg

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Keskipitkäketjuiset triglyseridit
Sukraloosi
Vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytä 30 päivän kuluessa ensimmäisestä avaamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30°C.
Ei saa jäätyä.
Säilytä pullo pystyasennossa.
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

150 ml oraalisuspensiota kullanuskeassa (tyypin III) lasipullossa, jossa on lapsiturvallinen PP-/LDPE-korkki ja kaksipäinen 5 ml:n ja 2,5 ml:n mittalusikka (polystyreeniä).

Pakkauskoko: 150 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Essential Pharmaceuticals Ltd,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070,
Malta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34237

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.12.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

31.03.2020